FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

ANNÉE 1967 — N° 33

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

LAVANDIER JACQUELINE

Née le 17 Mars 1942, à FAUX-LA-MONTAGNE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le 14 NOV. 1967

TITRE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉPITHÉLIOMAS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES CHEZ LA FEMME

(A propos de quelques observations)

Président de Thèse :

M. le Professeur P. ARDOUIN

Membres du Jury :

M. le Professeur P. JOBARD
M. le Professeur J. MICHEL
M. le Professeur H. MOURAY

Imp. A. COLLINET
38, Rue Champoiseau
TOURS — 1967

29 - Pays-Bas
Leyde

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

---

par

LAVANDIER Jacqueline

Née le 17 Mars 1942 à FAUX-LA-MONTAGNE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EPITHELIOMAS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES CHEZ LA FEMME

(A propos de quelques observations)

-:-

Président de Thèse : Monsieur le Professeur P. ARDOUIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Doyen : Professeur DESBUQUOIS G.
Assesseur : Professeur DURAND M.
Secrétaire : Monsieur GANNIER J.

- Professeurs Honoraires -

BONNIN - DENOYELLE - FROMENTY - GAUDEAU - HUC - LETELLIER - MERCIER - PAULIN.

- Professeurs Titulaires -

ARDOUIN	Oto-Rhino-Laryngologie
ARNAUD	Bactériologie
ARON	Clinique Médicale
BARRE	Chimie Pharmacie
BOULARD	Hygiène et Hydrologie
Mle. BROCHIER	Séméiologie Médicale
COMBESCOT	Zoologie Parasitologie
CROUZAT-REYNES	Physique Pharmaceutique
DESPUQUOIS	Clinique Médicale Infantile
DURAND	Matière Médicale
GARESTIER	Botanique
GAUTIER	Thérapeutique
GOUAZE	Anatomie
GRECO	Séméiologie Chirurgicale
HUSSENSTEIN	Clinique Chirurgicale Orthopédique
JOPARD	Anatomie Pathologique
LARMANDE	Ophtalmologie
LIEFFRING	Technique Opératoire

MAILLET ..... Histologie
RAYNAUD ..... Pathologie Médicale
RENOUX ..... Immunologie
RICHARD ..... Clinique Obstétricale et Gynécologique
ROUZAUD ..... Clinique Neuro-Psychiatrique
THOUVENOT ..... Physiologie
VACHER ..... Médecine Légale et Sociale
VANDOOREN ..... Pathologie Chirurgicale
VIALARD-GOUDOU ..... Pharmacie Galénique
VIALLE ..... Clinique Chirurgicale
WEILL ..... Biochimie

- Professeurs à titre personnel -

COMBE ..... Pédiatrie
VARGUES ..... Bactériologie

- Professeurs sans chaire -

CASTAING ..... Orthopédie
Mme. FOUSSARD ..... Pharmacodynamie
Mle. HALOT ..... Chimie Analytique
NEEL ..... Pathologie Expérimentale
SIZARET ..... Neuro-Psychiatrie
SOUTOUL ..... Anatomie Organogénèse

- Maîtres de Conférences et Agrégés -

BERTRAND ..... Médecine Générale
BRIZON ..... Urologie
ECARLAT ..... Electro-Radiologie
FABIANI ..... Toxicologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549621_0026

GLORION ..... Chirurgie Générale
GRENIER ..... Maladies Infectieuses
LANFRANCHI ..... Médecine Générale
LE CHEVALLIER ..... Rhumatologie
LEROUX ..... Hématologie
MICHEL ..... Electro-Radiologie
MORAND ..... Médecine Générale
MOURAY ..... Biochimie
NIVIERE ..... Chimie-Pharmacie
QUERE ..... Ophtalmologie
WINCKLER ..... Anesthésiologie

- Faisant Fonction d'Agrégé -

GIROUD ..... Pharmacologie
de HEAULME ..... Physique Médicale
de LAUTURE ..... Hygiène
LUTHIER ..... Médecine Légale et Sociale
THARANNE ..... Histologie

- Chefs de Travaux -

BENATRE ..... Anatomie Pathologique
BRETAUDEAU ..... Pharmacodynamie
Mle. BLUSSON ..... Pharmacie 4ème année
CHENIEUX ..... Botanique et Biologie Végétale
DEMARET ..... Parasitologie
FRANCOIS ..... Anatomie Pathologique
GRIGUER ..... Hématologie
MOLINE ..... Physiologie
Mme. REYNOUARD ..... Zoologie

- Chargés de Cours Complémentaires -

BOISRAME M. ..... Obstétrique Gynécologie
BOISRAME R. ..... Stomatologie
FRANCOIS ..... Dermatologie
Mme. PASTY ..... Cryptogamie

A ma Grand-Mère,

A mes Parents,

Que ce travail soit pour eux le témoignage de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A mon Mari,

A ma Soeur,

A toute ma Famille,

A mes Amis,

Avec toute mon affection.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul ARDOUIN

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
à la Faculté de Médecine de Tours

Oto-Rhino-Laryngologiste, Chef de Service du
Centre Hospitalier et Universitaire

Docteur Es-Sciences

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Officier de l'Instruction Publique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A mes Juges

Monsieur le Professeur JOBARD P.
Monsieur le Professeur MICHEL J.
Monsieur le Professeur MOURAY H.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean CALVET

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
et de Chirurgie Maxillo-Faciale de Toulouse

Doyen Honoraire de la Faculté

Laryngologiste du Centre Anti-Cancéreux

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous avez accueillis
avec tant de bienveillance et
de sollicitude dans votre service

Puissiez-vous trouver ici
l'expression bien imparfaite de
nos sentiments d'admiration et
de reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

Au cours des deux années d'externat que nous avons eu l'honneur de passer dans le service de notre Maître, Monsieur le Doyen J. CALVET, à la clinique O.R.L. de la Faculté de Toulouse, nous avons eu l'occasion de voir quelques femmes atteintes d'épithélioma des voies aéro-digestives supérieures.

D'autre part, les circonstances de la vie m'ayant obligée à habiter Tours, j'ai suivi les consultations et les présentations de malades dans le service de clinique O.R.L. de Monsieur le Professeur ARDOUIN.

C'est sur le conseil de Monsieur le Professeur ARDOUIN que notre attention a été attirée sur le problème des localisations chez la femme des tumeurs épithéliales au niveau du larynx, de l'oesophage, de la cavité bucco-pharyngée, des fosses nasales et des sinus. Cette question nous ayant beaucoup intéressée, nous avons décidé d'en faire l'objet de notre thèse inaugurale.

Nous remercions très vivement Monsieur le Professeur P. ARDOUIN de nous avoir confié ce travail, et d'avoir mis à notre disposition les dossiers des observations personnelles que nous présenterons..

Nous tenons également à dire toute notre reconnaissance à Monsieur le Professeur J. CALVET qui nous a initié à l'O.R.L. durant deux années passées dans son service.

Notre première préoccupation, lorsque Monsieur le Professeur ARDOUIN nous a confié ce travail, a été de consulter les auteurs compétents, sur la fréquence de ces épithéliomas chez la femme. Dans la plupart des cas nous n'avons trouvé que des observations rares et isolées. Quelques auteurs font cependant exception à cette règle.

-:-:-:-:-

H I S T O R I Q U E

HISTORIQUE

Le Professeur FERRERI de Rome, cité par le Docteur CELLARD présente une série de 10 cas de cancers du larynx chez la femme, dont 7 cancers intrinsèques, étagés sur durée de 18 années.

Le Docteur CELLARD, dans sa thèse de 1951, présente 23 observations, empruntées au service de clinique O.R.L. du Professeur REPATTU, et au Centre anticancéreux de Lyon (Professeur P. SANTY). Enfin, en 1965, GUERRIER et DEJEAN publient 23 cas étagés sur 5 ans.

En ce qui concerne le cancer de l'oesophage, Ammar KHODJA fait état de 10 cas relevés en 5 ans au Centre Anticancéreux de Toulouse. Plus récemment, GIRARD M. et LEVRAT R. ont relevé une série de 18 cas dans le Service de Clinique O.R.L. et le Centre Anticancéreux de Lyon. Ces 18 observations ont été rapportées in extenso dans la thèse de LEVRAT en 1964.

En 1963, PIAGET publie une série de 19 cancers du cavum dans les deux sexes, dont 9 survenus chez des femmes.

Les statistiques montrent un fait bien connu, la rareté des cancers des voies aéro-digestives supérieures chez la femme. Toutefois, leur fréquence varie selon les auteurs.

Nous emprunterons à FERRARI les chiffres antérieurs à 1925 :

WASSERMANN donne le chiffre de 12% chez la femme - GULT 19% - GORIO 4,8% - FISCHER 12% - HANSBERG 23% - PEREZ 17% - GREENE 9,2% - CITELLI 14% - BOLONE 3,2% - FERRARI lui-même cite 12%.

Parmi les données plus récentes, DAVID de SANSON présente 2 cas sur 21, soit 9,5% - ZEIMSEN 21% - BARATONSE 13% - ZUPPRINGEN 13% - MOLINIER 5% - LEMAITRE 4% - CANUYT 3% - BOUCHET et HUET 1% - ABOUIKER 0,3% - D'OUING au Centre Anticancéreux de Toulouse trouve 6,9% - PORTMANN et HERSON 3% - NEGUS 3,2% - SSYMANSK 4,7% - GLANNINGER 5,8% - LEROUX R. 3% - LYERINE et LYNCH 8% - SCHWAB 7,3% - SYLVANOWIEZ 5,4%.

Dans l'ouvrage de carcinologie de l'Institut Gustave ROUSSY, nous avons relevé les chiffres suivants, en ce qui concerne le sex-ratio $\left(\frac{\text{Fréquence chez l'homme}}{\text{Fréquence chez la femme}} \times 100 \right)$

Sex-ratio de différents pays :

	U.S.A. 1947 10 villes de Blancs	U.S.A. 1947 10 villes de nons-Blancs	DANEMARK Copenhague 1948 - 1952
Tous cancers	101	86	105
Cavité buccale et pharynx	335	206	227
Langue	350	245	233
Bouche	307	400	163
Amygdales	550	367	475
Oesophage	437	441	500
Larynx	1267	950	1200

Ces chiffres concordent avec ceux relevés par LEGROS dans sa thèse de 1962 qui cite les références de SCHWARTZ (1949).

	Nombre de décès chez l'homme / Nombre de décès chez la femme	
	France	New-York
Larynx	12	12
Pharynx	9	5
Bouche	7	4
Oesophage	6	3

-:-:-:-:-

PLAN

Nous suivrons dans notre travail le plan suivant : nous étudierons successivement :

I - L'Etiopathogénie, pour laquelle nous tenterons de faire un essai pathogénique.

II - La présentation d'Observations.

III - l'Anatomie Pathologique.

IV - Les Réflexions Cliniques que nous suggère la présence d'épithélioma des voies aéro-digestives supérieures chez la femme.

V - Le Traitement et les Résultats.

-:-:-:-

CHAPITRE I

ETIOPATHOGENIE

ETIOPATHOGENIE

Cette étude étiopathogénique a bien été étudiée en ce qui concerne le cancer du larynx, par le Docteur CELLARD dans le Service du Professeur REBATTU, et dans le Centre anti-cancéreux de Lyon.

Pour le cancer de l'oesophage, nous nous référerons aux études d'Ammar KHODJA, dans le Service du Professeur CALVET.

Cette étude a fait également l'objet de publications de la part d'un nombre important d'auteurs et assez récemment du Professeur ARDOUIN au cours de certains chapitres que nous avons pu consulter dans son épreuve de titres.

I - [illegible]

La rareté de ces cancers n'est pas le seul caractère qui les différencie de leurs homologues masculins. Il existe des facteurs étiologiques particuliers que nous allons envisager successivement.

A) L'âge

En ce qui concerne l'âge d'apparition de ces affections, il faut distinguer le cancer du larynx des autres localisations néoplasiques.

Pour la plupart des auteurs, une des caractéristiques du cancer du larynx chez la femme serait justement son absence d'âge de prédilection. C'est l'opinion adoptée par Mlle. CELLARD qui cite dans sa thèse une liste de 23 malades dont les âges se répartissent entre 20 et 80 ans.

Par contre, PORTMANN pense que le cancer laryngé apparaît plus volontiers chez la femme jeune. Il présente en 1925, 20 cancers retrouvés dans la littérature chez des sujets de moins de 30 ans parmi lesquels 8 femmes et 12 hommes ; il en conclut à une inversion de la fréquence chez le jeune où le cancer du larynx masculin serait relativement plus rare.

LENHARDT, en 1961, constate que les femmes traitées à la clinique O.R.L. de Rostock sont atteintes plus précocement que les hommes. BOCKMUHL, dans une étude beaucoup plus récente aboutit aux mêmes conclusions.

Cependant, le cancer du larynx de la femme âgée se rencontre dans une proportion appréciable et FERRARI trouve une majorité d'atteinte entre 50 et 60 ans.

Nous avons pour notre part relevé dans la littérature, 29 observations d'épithéliomas du larynx survenus chez des sujets de moins de 35 ans. Sur 29 cas, 14 malades étaient âgées de moins de 20 ans.

Ce chiffre est considérable si l'on tient compte de la rareté des tumeurs malignes laryngées chez la femme.

Parmi ces observations, citons les deux malades d'ALAIN et MOUIONGUET, âgées toutes deux de 20 ans ; celle de WEINSTEIN, âgée de 19 ans ; celle de POUNIER JHUN, 22 ans ; celles de VAN HERSON et A.C. JONES, âgées de 13 et 15 ans ; ORTON, WALSH et PEARMER ont même traité avec succès de jeunes malades âgées respectivement de 12 ans et demi et 13 ans.

Il semble donc bien qu'il y ait une légère prédominance d'atteintes parmi les sujets jeunes, en ce qui concerne le cancer laryngé féminin.

Il n'en est pas de même pour les autres localisations. Le cancer de l'oesophage apparaît au contraire à un âge relativement avancé, il survient environ 10 ans plus tard que chez l'homme. Cette constatation a été signalée par Ammar KHODJA, qui note un âge moyen de 62 ans , par GAILLARD (maximum d'atteinte entre 60 et 70 ans) , par RADLER (âge moyen 73 ans) , par SANTY et MICHAUD (âge moyen 68 ans).

Nous la retrouvons dans une publication récente de GIRARD et LEVRAT dont les références portent sur 18 observations, les âges variant de 52 à 82 ans, avec un maximum d'atteinte entre 65 et 75 ans. Seuls WATON et POOL constatent un âge moyen moins avancé chez la femme que chez l'homme (55 ans).

En comparant avec d'autres chiffres précisés dans la littérature, nous voyons que la majorité des malades a atteint ou dépassé la cinquantaine, avec un maximum entre 60 et 70 ans.

Le cancer de l'oesophage est rare chez la femme avant 30 ans.

Il en est de même pour le cancer de la langue, et SPITALIER donne un âge moyen de 65 ans chez la femme, contre 55 ans chez l'homme.

Le cancer du cavum semble également atteindre les femmes plus tardivement que les hommes, d'après les observations de PIAGET.

Les autres localisations des épithéliomas des voies aéro-digestives supérieures dans le sexe féminin ne semblent pas présenter de notables différences avec leurs homologues masculins, quant à l'âge d'apparition.

B) Les autres facteurs étiologiques

Les mêmes facteurs étiologiques que chez l'homme ont été invoqués : tabac, alcool, abus prolongés de la voix, surtout dans les milieux saturés de poussières et de vapeurs irritantes, d'où le rôle de la profession, entrainant des laryngites chroniques que l'on peut dans certains cas considérer comme de véritables états précancéreux. Mais il ne s'agit que d'hypothèses, dont on est loin d'avoir fait la preuve.

L'alcoolisme -

Mademoiselle CULLARD ne retrouve ce facteur étiologique chez aucune de ses malades. SCHWARTZ, sur 31 cas d'épithélioma du carrefour aéro-digestif, ne relève que 2 femmes chez lesquelles il existait une imprégnation éthylique évidente, GUERRIER et DEJEAN ne retrouvent que de très rares cas où l'on peut mettre en cause l'alcoolisme, Ammar KHODJA, un seulement.

Seul, L'HERMINE publie en 1966 une série de 10 cancers oesophagiens chez la femme où il existe une majorité de sujets éthyliques.

L'alcool ne semble donc ne pas être particulièrement cancérigène chez la femme, car si l'alcoolisme féminin est un peu moins fréquent que chez l'homme, cela ne suffit pas pour expliquer la différence de fréquence des atteintes néoplasiques dans les deux sexes, contrairement à ce que certains auteurs ont écrit.

Le tabagisme -

TAPIA a trouvé 4 fumeuses sur les 6 femmes qu'il a traité.

Mais, Mademoiselle CELIARD, sur 23 observations ne relève qu'une seule malade qui avoue un tabagisme important.

Parmi les 4 malades du centre anti-cancéreux de Toulouse, il n'y a qu'une seule fumeuse.

GUERRIER et DEJEAN, sur 23 cas ne retrouvent qu'un seul tabagisme important. Ammar KHODJA, de son côté ne relève qu'une seule malade présentant une intoxication alcoolotabagique chronique.

GIRARD et LEVRAT ne notent aucun cas de tabagisme parmi les 18 observations présentées.

L'étude de facteurs alimentaires a fait l'objet de travaux scandinaves et chinois. Si certains aliments sont cancérigènes par leurs composants chimiques, ce rôle n'a pas été étudié. Par contre, ont été retenus comme facteurs possibles de carcinogénèse l'action irritative provoquée par l'absorption répétée de boissons et d'aliments très chauds et l'action irritative de certains aliments de caractères rugueux comme le millet et le sorgho en Chine. WILKINS, en 1957, rapporte une série de 81 cancers des gencives dans les deux sexes, avec 54% de femmes. Il attribue cette plus grande fréquence au fait que les femmes chiquent dans l'Etat de Géorgie où ont été relevés ces cas.

La Syphilis, elle, ne semble jamais en cause, où tout au moins sans fréquence notable chez ces malades.

Il faut insister par contre, sur l'importance des lésions préexistantes, soit congénitales, soit acquises, dans le cancer du larynx on retrouve des affections remontant à plusieurs années : périodes d'aphonie, de dysphonie, voix voilée.

PORTMANN donne à la laryngite chronique un rôle prédominant parmi les causes prédisposantes au cancer. REBATTU et MOUNIER KHUN ont rapporté en 1934, 3 cas de cancers laryngés apparus au cours d'une laryngite tuberculeuse et un cas de tuberculose laryngée apparue chez un sujet porteur d'épithélioma du larynx, leur opinion est qu'il ne s'agit là que d'une simple coïncidence. Cependant Mademoiselle CELLARD, en 1951, publie 2 cas où le néoplasme s'est greffé sur une tuberculose laryngée.

Il faut retenir également le rôle de la papillomatose laryngée. En 1948, PONTHUS décrit l'observation d'une jeune fille ayant présenté à l'âge de 2 ans une papillomatose laryngée et qui avait été traitée par radiothérapie et trachéotomie. Cette jeune personne a été revue à l'âge de 16 ans porteuse d'un cancer laryngé épithélial.

WALSH et BEAMER en 1950 citent le cas de 2 fillettes de 12 et 13 ans ayant également présenté une dégénérescence de papillome du larynx.

Plus récemment GIGNOUX et CARRE ont vu survenir la dégénérescence maligne d'une papillomatose après 30 ans d'évolution.

Dans l'observation de PONTHUS, cependant, on peut discuter le rôle cancérigène de la radiothérapie, d'autant plus que JACQUES en 1935, et STORER en 1958 ont publié chacun un cas d'épithélioma du larynx après irradiation de la région cervicale.

En ce qui concerne le cancer de la langue, les facteurs étiologiques ont été bien étudiés par SPITALIER en 1964, et il semble que chez la femme, ce cancer succède assez souvent à une plaque de leucoplasie, et chose curieuse, située surtout du côté gauche.

Pour le cancer de l'oesophage, le rôle de méga-oesophage parait certain. La première observation d'épithélioma développé sur mégaoesophage a été rapportée par MAYOUX et MARTIN en 1944. Depuis, nous relevons les publications de DELAFONTAINE en 1954, JACOTTET et CRUCHAUD en 1956, SPITALIER et LEQUIN en 1964, et Ammar KHODJA, dans sa thèse inaugurale, en 1964 également.

L'existence de lésions cicatricielles constitue de même un véritable lit pour le cancer, ainsi qu'en témoigne les observations de BIGGER en 1950 et DUBARRY en 1963.

Plus intéressant par contre est le rôle de l'anémie ferriprive importante.

On connait le syndrome de Kelly PATTERSON qui constitue un état précancéreux indiscutable, très fréquent dans les pays scandinaves et anglo-saxons, il est très rare en France. Il explique certainement en partie la plus grande fréquence du cancer de l'oesophage chez la femme dans ces pays.

KJELLBERG et WALDENSTROM trouvent en effet 16% de dégénérescence dans une statistique portant sur 1600 malades présentant une dysphagie sidéropénique, et AHLBORN note qu'en Suède 90% des femmes présentant un cancer de l'oesophage ont dans leurs antécédents un tel syndrome. Cette étiologie a été relevée ensuite par LEGER, BERTRAND et CAYE en 1951, par GROS, KEILING et WITZ en 1954, et par HUIZINGA en 1959. Nous n'avons retrouvé en France aucune observation de cancer chez une malade présentant une telle affection.

La dégénérescence de lésions préexistantes quoiqu'évidente dans certains cas, est cependant rare, et reste indépendante du sexe, sauf peut-être en ce qui concerne le syndrome de PLUMMER VINSON chez les nordiques.

II - ESSAI PATHOGENIQUE

Le fait que la femme se trouve en quelque sorte relativement protégée contre les atteintes néoplasiques des voies aéro-digestives supérieures a toujours fait penser qu'il existait un facteur hormonal intervenant de façon importante dans leur pathogénie.

On connait depuis longtemps le rôle cancérigène de certaines hormones, ainsi que l'action anticancéreuse de certaines hormonothérapies.

LACASSAGNE avait fait l'expérience suivante : il injectait de la folliculine à un souriceau mâle castré, et cette injection d'hormone provoquait la formation de cancers mammaires.

Quelques années plus tard, COOK, étudiait les carbures cancérigènes, montrait qu'il existait une parenté chimique indiscutable de certains d'entre eux avec les stérols et les hormones sexuelles qui en dérivent.

Ce qui a d'ailleurs toujours frappé les cliniciens c'est la coïncidence entre l'âge habituel des cancers et la période des bouleversements hormonaux.

Depuis longtemps déjà on connaît le rôle de récepteurs hormonaux que jouent les voies aéro-digestives supérieures.

En 1935, TERRACOL et AZEMAR l'ont parfaitement démontré au Congrès de la Société Française de Phoniatrie. Dans le rapport sur le larynx et les glandes endocrines, ils montrent que le larynx constitue un élément endocrinien de choix.

Ses remaniements, les modifications vasculaires que l'on y rencontre sont rythmés par les différents épisodes de la vie sexuelle. Cette étude a été reprise en 1963 par

TERRACOL, CALVET, GRANEL, ARDOUIN et FABRE, dans un chapitre d'une publication sur " l'anatomie fonctionnelle du larynx ".

Ces auteurs montrent les influences hormonales et vasomotrices sur les troubles laryngés. Ces troubles peuvent se manifester cliniquement par une raucité de la voix, une saillie du cartilage thyroïde, un épaississement de l'épiglotte, des cordes vocales et des bandes ventriculaires volumineuses. C'est le cas notamment dans les dysménorrhées et certaines affections utéro-ovariennes, et l'on connait la phrase de PIORRY " il y a une sympathie étroite entre l'utérus et l'organe de la voix, le prolapsus de l'utérus fait souvent perdre quelques tons à la voix la plus belle ".

Les affections surrénaliennes peuvent également causer ces mêmes troubles laryngés. On trouve chez les hyper-surrénaliennes une voix de contralto, une musculature puissante et tous les attributs du virilisme.

L'hormone sexuelle mâle est nécessaire au développement pubéral du larynx et à la calcification normale du cartilage. NADOLECZNY et FROSCHELS ont signalé, dans le virilisme surrénal chez les filles, des larynx précocement développés, en même temps qu'un développement sexuel prématuré.

L'hyperthyroïdie provoque un enrouement, et déjà en 1928, VAN DEN HOEWEN LEONHARD a rassemblé sous le nom de syndrome thyrovocal des perturbations laryngées dont l'origine lui paraissait obscure.

Récemment, en 1966, GIGNOUX et GOJGFINGER étudient les troubles laryngés d'origine hormonale.

A la puberté, chez la fille, il n'y a que peu de modifications du larynx, mais par contre l'action des hormones génitales reste sensible au cours des épisodes de la vie

sexuelle : dysphonie au cours de la menstruation ou de la grossesse, virilisation vocale de certaines tumeurs ovariennes, troubles vocaux de la ménopause. L'utilisation des oestrogènes chez l'homme n'entraîne pas de troubles laryngés ; par contre, l'emploi de stéroïdes anabolisants chez la femme a fait naître une pathologie de troubles phonatoires (enrouement dans 60% des cas de traitement hormonal). Cet enrouement marque le début de la virilisation, la susceptibilité individuelle peut varier, mais c'est habituellement à partir de 500 à 600 mg que va apparaître la voix rauque, précédant les autres signes (pilosité, libido). De véritables lésions se produisent au niveau du larynx (prolifération des fibres musculaires, oedèmes des cordes) qui vont rapidement devenir irréversibles et constituent d'après ces auteurs un terrain précancéreux.

On voit donc que les hormones mâles constituent des facteurs cancérigènes appréciables, et c'est là qu'il faut chercher la signification du fait que ces affections néoplasiques sont beaucoup plus rares chez la femme que chez l'homme.

En 1956, RAUCH fait une étude assez complète sur l'étiopathogénie du cancer laryngé chez la femme, d'après 5 observations personnelles et 2 autres.

Dans ces 5 cas, il note des dérèglements hormonaux plus ou moins importants, ne se manifestant quelquefois que par des signes très discrets.

Il relève : des signes androgènes (pilosité, voix rauque, atrophie mammaire), des signes thyroïdiens (tachycardie, augmentation du métabolisme basal, quelquefois légère augmentation de volume de la thyroïde), des signes hypothalamiques (mélanose généralisée, prédominant aux régions exposées à la lumière, petite exophtalmie).

Il émet la théorie suivante : une excitation du cortex frontal ou du tronc cérébral, atteint les régions hypothalamiques antérieures, qui peuvent présenter une hypersensibilité congénitale ou acquise. Il s'ensuit une hyperproduction de thyréotropine qui va entraîner une freination de la sécrétion des corticotropines et des gonadotropines (F.S.H. et L.H.). Du fait de la diminution de sécrétion de F.S.H. et L.H., on va assister à une augmentation relative du taux des androgènes. Cette augmentation n'est que relative par rapport au taux des oestrogènes, ce qui fait que l'on a rarement trouvé des cas où il existait une augmentation du taux global de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes.

Par ailleurs, RAUCH ne note pas d'amaigrissement chez ses 5 sujets, malgré l'augmentation du métabolisme basal. Il présume qu'il existe alors une augmentation relative d'une hormone a effet anabolique important, ce qui lui fait penser à la présence de méthylandrosténédiol.

En 1964, SPITALIER et COLONNA d'Istria notent dans 1/3 des cas de cancers de la langue chez la femme un virilisme pilaire avec sénescence androïde.

A notre connaissance, il n'a jamais été fait d'étude plus poussée sur la question et il serait certainement très intéressant de pratiquer une chromatographie des 17 cétostéroïdes urinaires surtout lorsque leur taux global est normal. En effet, si l'on considère une autre manifestation d'hyperandrogénisme, comme l'hypertrichose, on se rend compte que le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires totaux est souvent normal, et c'est BLOCH-MICHEL et ses collaborateurs qui ont montré l'utilité des tests de stimulation-freinage et de la chromatographie des 17 cétostéroïdes urinaires dans les cas d'hypertrichose féminine. Il existe dans ces cas une

perturbation des composantes dans le sens d'un hyperandrogénisme, avec corrélation certaine, entre le taux des androgènes et la pilosité.

Il pourrait donc s'agir, dans les cas de cancers féminins, d'une réceptivité anormale des muqueuses aux androgènes, et le moindre déséquilibre hormonal en faveur d'un hyperandrogénisme, soit absolu, soit relatif, pourrait dans certains cás provoquer une stimulation des mitoses cellulaires.

Un autre argument en faveur de cette théorie a été apporté par ALAJMO et BOCCUZI en 1960. Ces auteurs étudient la " sex chromatin " des femmes atteintes de cancer laryngé. Dans la peau et les muqueuses saines de ces sujets, la " sex chromatin " est en pourcentage de type féminin. Par contre, dans les noyaux des cellules néoplasiques chez ces mêmes sujets, le pourcentage est très inférieur, et dans 5 cas, ALAJMO et BOCCUZI trouvent même un taux si faible que l'on peut considérer ces cellules tumorales comme des cellules de type mâle.

Par contre, il n'existe pas de différence de cet ordre chez les hommes.

La " sex chromatin " a été rattachée aux caractères sexuels tertiaires. Elle pourrait donc se ressentir des modifications métaboliques cellulaires, notamment dans les cellules tumorales.

Les tumeurs laryngées chez la femme se comportent et peuvent être considérées comme des tumeurs de type mâle. Pour cette raison, ALAJMO et BOCCUZI pensent qu'un traitement hormonal par les oestrogènes pourrait être indiqué, surtout lorsque la " sex chromatin " des cellules tumorales n'est décelée qu'à un très faible pourcentage.

De tels essais thérapeutiques ont déjà été faits depuis longtemps. La première application des oestrogènes de synthèse en cancérologie a été inaugurée par HUGGINS et CLARK dans le cancer prostatique. COUVELAIRE, quelques années plus tard, en tire les conclusions suivantes :

" Il ne s'agit là que d'un traitement palliatif, mais la modification obtenue par l'hormone femelle et les produits similaires est tout à fait nouvelle et extraordinaire. Jamais on n'avait auparavant, par une médication agissant sur le terrain, modifié ainsi l'évolution d'un cancer ".

En ce qui concerne le cancer laryngé, c'est ARDOUIN qui, le premier, en 1940, parle d'une immunité hormonale et des conclusions thérapeutiques qui peuvent en découler.

Ce traitement, classique dans bien d'autres localisations cancéreuses, a d'abord été essayé par MAYOUX qui n'a pas noté de résultats décisifs.

HUGUENIN et BOUDIN y font allusion, mais ont fait des essais trop peu nombreux pour pouvoir en tirer des conclusions.

ROBIAUD a consacré une thèse à l'action des oestrogènes de synthèse sur les cancers du larynx et de l'oesophage. Il cite 10 observations de sujets traités à Amiens dans le service du Docteur Hetray par le diethylstilbestrol et hexoestrol soit isolés, soit en association. Il constate une amélioration constante, rapide et importante de l'état général, avec disparition des douleurs, diminution de l'infiltration et de l'oedème des zones envahies et même régression des adénopathies dans certains cas. Chez un sujet même, il pratique une oestrogénothérapie en préopératoire. L'étude anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse montre des zones de fonte cellulaire en plein tissu néoplasique.

Mais cependant, après une période d'amélioration importante, on assiste ensuite à une évolution terminale brutale de la maladie. Très rapidement survient une extension intense, et la mort. On voit donc que les oestrogènes ont un effet surtout palliatif freinant la cachexie, diminuant les douleurs, mais ne prolongeant pas la durée totale de l'évolution.

En 1963, GUERRIER et DEJEAN y font allusion et émettent l'idée que de tels essais pourraient être repris de façon systématique avec l'appui que donnent les progrès de l'endocrinologie. Ils pensent notamment, que les oestrogènes pourraient être indiqués dans les états précancéreux pour tenter " d'immuniser " ces sujets contre la dégénérescence maligne.

LABAYLE, étudiant les cancers de la langue féminins, constate des reprises évolutives lors des divers épisodes de la vie sexuelle (grossesse, ménopause), et propose, en plus des traitements classiques, une thérapeutique hormonale, médicale ou chirurgicale, analogue à celle employée dans le cancer du sein.

MOUNIER KHUN, GAILLARD et HAGUENAUER étudient de leur côté l'influence d'une grossesse sur l'évolution de quelques cancers de la sphère O.R.L.. Ils constatent que la grossesse elle-même ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution du cancer. Par contre, c'est la période du post-partum qui parait être marquée par une reprise évolutive des néoplasies. Là encore, il semble que cette évolution soit déclanchée par l'apparition d'un déséquilibre hormonal secondaire à la chute du taux des oestrogènes au moment de l'accouchement.

LEROUX, dans sa thèse de 1965 sur les dysplasies et les cancers laryngés donne l'hypothèse suivante en ce qui concerne la carcinogénèse : le développement de la muqueuse laryngée normale se fait par métaplasies physiologiques à partir de cellules souches embryonnaires indifférenciées.

Certaines de ces cellules vont, sous l'effet d'un initiateur de carcinogénèse inconnu, échapper à tout contrôle de l'organisme et se mettre à évoluer pour leur propre compte. Une prédisposition génétique liée au sexe est vraisemblable, en ce qui concerne la sensibilité de ces cellules à l'action de l'initiateur.

C'est à ce moment là que doit intervenir le rôle du déséquilibre endocrinien, qui agirait comme promoteur.

Il semble bien que le promoteur carcinologique des épithéliomas aéro-digestifs supérieurs soit constitué par l'hyperandrogénisme, soit absolu, soit relatif.

En effet, nous avons vu le rôle cancérigène joué par les injections de certains stéroïdes anabolisants, l'existence d'un virilisme plus ou moins important chez certains sujets, la coexistence des reprises évolutives avec le post-partum et l'action freinatrice sur l'évolution néoplasique des oestrogènes de synthèse.

Il est possible également d'ailleurs que les androgènes agissent en tant qu'initiateurs. Le rôle du déséquilibre endocrinien en faveur de l'hyperandrogénisme semble être de toute façon très important et pourrait expliquer la différence de fréquence de ces cancers entre les deux sexes.

-:-:-:-:-

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

Parmi ces observations, les trois premières concernent des malades observées dans l'ancien Service de Clinique O.R.L. dont une dans la clientèle privée du Professeur ARDOUIN, les 9 autres sont relatives aux malades traitées depuis 10 ans dans le nouveau Service O.R.L. de la Faculté de Médecine de Tours.

-:-

Observation n°1 -

Madame DUD....., 75 ans, a été soignée dans l'ancien Service de Clinique O.R.L. en 1956. Son observation est extrêmement instructive, car il s'est écoulé une période de trois ans avant que le véritable diagnostic de cancer amygdalien fût posé.

Successivement soignée pendant cette longue période pour une adénopathie bacillaire, mais pour une hémopathie, elle ne put obtenir la vérité sur son cas, que grâce au retour de son gendre, médecin colonial, qui demanda sa mise en observation dans notre service.

Je fus frappé par l'importance d'une adénopathie, non seulement cervicale, mais sus-claviculaire, adénopathie véritablement monstrueuse, en pélerine.

En face de cette adénopathie, on ne trouvait, au niveau de la région amygdalienne droite, qu'une petite tumeur ulcéreuse, peu bourgeonnante, mais saignant très facilement, au moindre contact.

Cette malade a d'abord subi quelques séances de radiothérapie pénétrante avant que nous pratiquions la biopsie (examen histologique pratiqué par le Docteur ARNAUD) donne le résultat suivant :

- Epithélioma spinocellulaire atypique, irradié.

Le grossissement moyen montre la jonction entre la tumeur et l'épithélium de revêtement, tandis qu'au fort grossissement on distingue une traînée tumorale, ébauche d'évolution épidermoïde. Mitose atypique.

Le traitement radiothérapeutique eut un résultat surprenant qui se manifesta pendant 6 mois ; la presque totalité de l'adénopathie avait fondu et les lésions locales s'étaient également estompées.

Il fut malheureusement impossible d'obtenir la guérison et la malade succomba un an environ après son entrée dans le service.

-:-

Observation n° 2 -

La deuxième malade soignée à quelques mois d'intervalle dans le même service en 1956, était venue consulter, non pas pour une histoire amygdalienne, mais, pour une volumineuse adénopathie cervico-latérale gauche.

Les lésions locales se présentaient sous la forme d'une ulcération occupant la région amygdalo-glosso gauche, ulcération d'allure serpigineuse, peu bourgeonnante, et relativement peu étendue.

L'examen du Professeur JOIARD montra des travées tumorales entourées d'un abondant stroma lymphoïde (grossissement moyen). Le fort grossissement mettait en évidence

le détail de ces travées néoplasiques, sans différenciation épidermoïde notable.

-:-

Observation n°3 - (Observation personnelle du Professeur ARDOUI

Madame STE..... Marie, 52 ans, femme de service à l'Ecole Maternelle de Vierzon.

Il s'agit d'une malade de la clientèle personnelle du Professeur ARDOUIN, qui lui avait été adressée en novembre 1956 pour dysphonie avec amaigrissement.

Cette malade présentait une monocordite droite avec une ulcération médio-cordale extrêmement suspecte.

Le diagnostic pouvait se faire entre la tuberculose et l'épithélioma, mais la biopsie révéla la nature cancéreuse de la lésion laryngée, tandis que la radio pulmonaire était négative.

On pratiqua chez cette malade un certain nombre de séances de radiothérapie pénétrante qui améliorèrent rapidement son état.

Toutefois, il ne fut pas possible d'atteindre le nombre de séances primitivement fixées par le radiologue ; la malade se trouvant mieux, avait décidé de ne pas poursuivre plus longuement le traitement.

En aucun moment, on ne constata d'adénopathies cliniquement décelables.

Deux ans après le traitement, la malade était toujours en parfait état, depuis, nous ne l'avons pas revue, mais nous savons qu'elle est toujours en vie et qu'elle n'a jamais présentée aucune récidive.

-:-

Observation n°4 -

Madame NEV..... Irène, 50 ans, entre dans le service O.R.L. le 26 décembre 1966 pour ulcération du plancher de la bouche.

Madame NEV....., employée chez Hutchinson, a été en contact prolongé avec des produits toxiques du type de trichloréthylène et colles synthétiques.

De plus, elle fume mais modérément.

En décembre 1965 est apparue une petite ulcération du sillon gingivojugal, ainsi qu'une adénopathie sous maxillaire droite indolente qui a augmenté de volume depuis 6 mois et s'est fixée.

En même temps, l'ulcération a commencé à devenir douloureuse : douleurs à type de brûlures et de picotement.

L'examen local montre une lésion de type ulcéreux siégeant sur l'arc antérieur du maxillaire inférieur, au niveau du plancher de la bouche. Cette lésion est saignante au contact et indurée.

L'adénopathie est ferme, assez bien limitée, plus longue que haute.

L'état général est bien conservé.

A noter que la malade suit un traitement à base d'hormones pour troubles en rapport avec sa ménopause.

L'analyse de la biopsie révèle qu'il s'agit d'un " épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire " (Docteur PELLETIER).

Devant l'importance de la lésion, on décide de commencer par des séances de cobalthérapie. Celles-ci débutent le 10 janvier et comportent une irradiation de 3000 R au total.

Le 6 février : aiguillage du plancher de la bouche, 8 aiguilles en quinconce translinguales.

Le 13 février : ablation des aiguilles de radium. L'état général est satisfaisant, la bouche est propre.

Le 9 mars : on pratique un curage ganglionnaire sous-maxillaire et jugulocarotidien. Bonnes suites opératoires.

Le 5 août : bon état local et général.

Le 17 octobre 1967 : bon état général, localement il existe quelques plages de nécrose de l'aiguillage, et des extractions dentaires sur le maxillaire inférieur en regard de l'aiguillage.

-:-

Observation n°5 -

Madame K.....Marie-Louise, 63 ans, est adressée à la consultation O.R.L. du Professeur ARDOUIN le 9 septembre 1964 pour une hypertrophie amygdalienne droite suspecte de néoplasie.

Les troubles ont débuté un an et demi auparavant par une otalgie droite.

Puis l'amygdale droite a augmenté de volume, occasionnant une sensation croissante de gêne.

Madame K..... signale qu'elle a beaucoup maigri, et se plaint d'asthénie.

A noter que cette malade a continuer de priser.

L'examen montre une amygdale volumineuse, uniforme, assez rouge, indolore spontanément, ne saignant pas. Aucune adénopathie n'est perçue.

L'amygdalectomie droite est pratiquée le 14 septembre 1964.

L'analyse histo-pathologique de la totalité de l'amygdale montre qu'il s'agit d'un " épithélioma pavimenteux stratifié [illegible] typique " de l'amygdale (Docteur FELLETIER).

La malade est ensuite soumise à un traitement par les rayons X (2 cures de 10 jours chacune).

Le 23 octobre 1964 : la malade rentre chez elle de son propre chef.

Le 8 novembre 1965 : madame K..... revient en urgence pour hémoptysie. L'examen local ne montre pas de signe de récidive, pas d'adénopathie.

Le 21 mars 1966 : [illegible] importante de la base de la langue au pilier avant droit.

Le sillon glosso-amygdalien est comblé par un bourgeonnement de la muqueuse.

D'autre part on constate une petite adénopathie sous-angulo maxillaire droite, mobile. Ce ganglion se révèle " envahi par des métastases d'un épithélioma stratifié spino-cellulaire ".

On commence le traitement par l'endoxan, puis cobalthérapie jusqu'au 5 août 1966.

La malade est ensuite transférée dans le " service Vieillard ".

Après une amélioration passagère, la malade est décédée le 10 juin 1967.

-:-

Observation n°6 -

Madame TOR..... Charlotte, 64 ans, entre dans le service le 23 mars 1966.

Il s'agit d'une femme qui fume depuis l'âge de 14 ans, et qui présente depuis décembre 1964 une dysphonie devenue permanente.

Le diagnostic évoqué est celui de " laryngite tabagique ".

Le 23 mars 1966 -

Etat général : la malade aurait beaucoup maigri depuis octobre 1965. Elle est anorexique.

Examen O.R.L.: sensation de boule laryngée avec otalgie réflexe gauche.

La laryngoscopie indirecte montre une épiglotte augmentée de volume asymétrique.

Le larynx droit semble normal. Le larynx gauche est bloqué. On ne voit ni l'orifice du sinus piriforme, ni la corde vocale gauche qui est cachée par un bourgeonnement qui surplombe la fente glottique.

Une biopsie laryngée est pratiquée, dont voici le résultat histologique :

" Cette lésion de dysplasie irrégulière de la muqueuse épiglottique est suspecte de provenir de la périphérie d'un épithélioma infiltrant ".

Le 6 avril 1966 : une thyrotomie simple exploratrice est pratiquée, on tombe sur une tumeur sus-glottique au dessus de la bande ventriculaire gauche.

On prend 3 fragments pour analyse histologique.

Cette analyse révèle qu'il s'agit d'un " épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire atypique " (Docteur PELLETIER).

Etant donné l'absence d'envahissement ganglionnaire, on propose à la malade une laryngectomie totale, celle-ci la refuse et préfère la cobalthérapie.

Le 15 avril 1966 : on commence un traitement par le cobalt, qui continuera jusqu'en juin 1966.

Le 4 juin 1966 : il existe une nette amélioration, on voit le larynx, la fente glottique s'ouvre de façon satisfaisante.

Il ne semble pas exister d'adénopathie cervicale.

Bon état général.

Le 3 août 1966 : examen local et général satisfaisants.

Cependant la malade se plaint de dysphagie et de douleur laryngée en dehors de la déglutition.

Le 30 octobre 1966 : la malade revient dans le service pour une dyspnée.

A l'examen, elle présente une zone d'empâtement sous-maxillaire et de la partie haute du cou à sa face antérieure, on note des oedèmes importants à ce niveau, la peau est sèche et adhérente.

Ces signes sont dûs au traitement cobalthérapique, on palpe une adénopathie sous-maxillaire droite douloureuse.

On entreprend un traitement polychimiothérapique (purinethol - methotrexate - endoxan - velbé).

Pour lutter contre l'oedème, on administre des diurétiques.

La malade quitte le service le 5 décembre 1966.

Le traitement par l'endoxan pourra être continué.

Depuis, nous avons appris que Madame TOR.... était décédée au mois de mai 1967.

-:-

Observation n°7 -

Madame RO..... Joséphine, 60 ans, entre dans le service O.R.L. le 11 juillet 1966.

Histoire de la maladie -

Depuis plus d'un mois, parallèllement à l'installatio de signes d'insuffisance cardiaque, est apparue une dysphonie.

Examen O.R.L.: il existe une masse résistante intéressant la bande ventriculaire et la corde vocale gauche, ainsi qu'une partie de la corde vocale droite.

L'hémilarynx gauche présente une mobilité très diminuée.

Il n'y a pas d'adénopathie cervicale décelable cliniquement.

Une biopsie est pratiquée.

L'examen histo-pathologique montre qu'il s'agit d'un " épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire typique de la corde vocale " (Professeur P. JOBARD).

Examen général -

Malade obèse, dyspnéique, signes périphériques d'insuffisance cardiaque, oedème des membres inférieurs, foie douloureux à la pression avec reflexe hépatojugulaire.

Le 13 juillet 1966 : la malade sort sur sa demande pour suivre son traitement par le cobalt à titre externe, n'ayant pas voulu subir une laryngectomie.

Malgré plusieurs demandes de renseignements, nous n'avons plus eu de nouvelles de cette malade.

-:-

Observation n°8 -

Madame LAV..... Marcelle, 64 ans, entre dans le service le 15 février 1966.

Au début de l'hiver est apparu un coryza important évoluant vers un syndrome d'obstruction nasale unilatérale à droite.

Le médecin découvre une tumeur à l'examen de l'oropharynx. La biopsie montre qu'il s'agit d'un " carcinome épidermoïde différencié immature à forme papillomateuse avec début d'extension invasive en profondeur " (Docteur GUIBAUD de Romorantin).

A son entrée, on ne note pas d'atteinte de l'état général.

L'examen de l'oropharynx montre une volumineuse masse rétrovélopalatine, anfractueuse, saignant facilement au contact, qui masque la moitié droite de la paroi postérieure du pharynx et déborde la ligne médiane en arrière de la luette.

On note la présence d'un petit ganglion sous-angulo maxillaire droit.

Pas d'atteinte des nerfs crâniens.

Tomographies -

La tumeur semble appendue au plafond du cavum.

Traitement par cobalt jusqu'au 12 avril.

La tumeur a considérablement fondu.

Le 14 juin 1966 : la malade anémique et fatiguée est hospitalisée pendant quelques jours pour transfusion.

Le 1er septembre 1966 : on pratique quelques séances de cobalthérapie.

Le 27 septembre 1966 : la dose totale au niveau du cavum a été de 7000 R. Il semble que cette nouvelle irradiation ait entraîné une légère amélioration.

Le 13 février 1967 : la malade est très fatiguée, ne mange plus, a un trismus de plus en plus serré.

On instaure une polychimiothérapie par voie I.V. classique : Endoxan - Méthotrexate - Vincaleucoblastine.

L'état de la malade s'aggrave progressivement, et elle décède le 7 mai 1967.

-:-

Observation n°9 -

Madame K..... Marie, 90 ans, entre dans le service le 18 juillet 1966 pour épithélioma de la langue.

Depuis 4 ans, la malade est soignée pour muguet, lichen plan de la langue.

A l'heure actuelle, elle présente sur la face externe de la langue une petite macule de couleur blanche. Une biopsie est pratiquée. L'examen anatomo-pathologique nous révèle qu'il s'agit d'un épithélioma malpighien spinocellulaire (Docteur FRANCOIS).

A son entrée dans le service -

La malade est en bon état général pour son âge.

L'examen local révèle une lésion épithéliomateuse du bord libre gauche de la langue de la taille d'une pièce d'1/2 franc, le pourtour est souple.

Il n'y a pas d'adénopathie cliniquement perceptible au niveau des chaînes ganglionnaires cervicales.

Le 4 août 1966 : on met en place 6 aiguilles ultra-courtes de 1cm de 1mg radium élément :

- 4 dans un plan horizontal, perpendiculaires au bord libre de la langue et à la surface de la tumeur.

- 2 perpendiculaires à la face supérieure de la langue et au plan des quatre aiguilles précédentes.

On laisse ces aiguilles en place pendant 6 jours.

Le 3 octobre 1966 : excellent résultat local, il n'existe pas d'induration.

Etant donné l'âge très avancé de la malade, on hésite à faire un curage ganglionnaire.

Le 20 octobre 1966 : apparition assez brusque d'un ganglion dur, légèrement douloureux, légèrement fixé, de la chaîne jugulaire gauche.

Traitement d'épreuve : (dihydropénicilline
(chymoral
(otorhinal

Le 15 novembre 1966 : localement l'examen est satisfaisant, l'adénopathie cervicale est à surveiller.

Le 6 décembre 1966 : on envisage un traitement par le cobalt.

Le 14 janvier 1967 : Localement rien à signaler, présence de muguet, l'adénopathie ne semble pas avoir beaucoup régressé.

Madame K..... décède en mars dernier.

-:-

Observation n°10 -

Madame AR..... Renée, 64 ans, entre dans le service le 19 juin 1967 pour épithélioma de la langue.

Le début remonte à 1958 pour un épithélioma de la face inférieure de la langue sans adénopathie, traité par curiethérapie : 6 aiguilles de 2mg pendant 5 jours.

En juin 1965 : la malade fait une récidive, mais refuse tout traitement.

En septembre 1966 : elle entre à l'Institut Gustave ROUSSY avec un gros épithélioma de la langue dans son ensemble, extension à tout le plancher buccal et au rebord alvéolaire droit.

Elle est alors traitée par télécobalthérapie 5500 rads, et on note une bonne amélioration.

En février 1967 : on institue une chimiothérapie à base d'endoxan et de vincaleucoblastine, traitement poursuivi jusqu'en avril 1967.

La malade est alors au dessus de toute ressource thérapeutique.

A son entrée dans le service -

La malade n'est pas en mauvais état général, mais les signes fonctionnels sont au paroxysme avec : dysphagie intense - élocution impossible - douleurs très violentes.

L'examen de la cavité buccale montre une langue en grande partie nécrosée, et qui se sphacèle. On a l'impression que la malade veut " cracher " sa langue.

La température est à 38°.

On évite de pratiquer une biopsie.

La palpation du plancher de la bouche montre une infiltration dure mais non douloureuse.

On ne note la présence d'aucune adénopathie.

Le traitement institué est le suivant :

Dolosal-Phénergan
Hematelbiol
Bipénicilline
Thiotepa
Rifocromycine
Vincaleucoblastine
Primpéran

Il améliore peu le malade.

Le 28 août 1967 : Madame AR..... quitte le service.

On envisage d'entreprendre une cure d'endoxan à domicile à raison de 200 mg par jour jusqu'à une dose totale de 5 gr, tout en surveillant la formule sanguine.

Madame AR..... décède quelques jours après sa sortie du service.

-:-

Observation n°11 -

Madame CH..... Raymonde, 55 ans, entre dans le service le 15 juillet 1967 pour une dysphagie totale.

Cette malade a présenté au mois de mai 1967 des symptômes ayant conduit au diagnostic du néo du haut oesophag qui aurait été prouvé histologiquement.

Elle a été traitée en ville par cobalthérapie du 30 mai au 10 juin :

- 1 champ antérieur direct

[illegible] R [illegible] = [illegible] RT

- 2 champs droit et gauche inclinés à 50°

300 R peau à chaque séance
2600 R peau par champ jusqu'à 4200 R peau.

A son arrivée dans le service -

La malade est très dénutrie, son état général est très altéré : asthénie importante - subfébrile - tachycardie.

La dysphagie est totale, aucun aliment ne peut-être dégluti, la salive s'écoule hors de la bouche.

L'examen loco-régional révèle des adénopathies volumineuses bilatérales fixées en un bloc important péri-jugulo-carotidien.

L'oesophagoscopie tentée le 19 juillet est rendue impossible par la situation haute de la tumeur (bouche oesophagienne).

Une gastrostomie est pratiquée le 21 juillet.

L'hypothèse d'une cobalthérapie est écartée devant l'existence d'une fistule trachéo-oesophagienne.

Une trachéotomie est pratiquée en urgence devant la répétition d'épisodes asphyxiques fréquents.

Enfin, une chimiothérapie a l'endoxan est instituée à la dose de 200 mg par jour.

Evolution -

Les sécrétions faisant issue par la canule de trachéotomie sont abondantes, verdâtres.

La malade se lève, ne souffre pas.

Le 13 octobre 1967, Madame CH..... décède à la suite d'une hémorragie cataclysmique.

-:-

Observation n°12 -

Madame MA..... Suzanne, 77 ans, entre dans le service le 18 septembre 1967, pour épithélioma gingivo-labial touchant la lèvre inférieure gauche dans sa partie externe.

Avant son arrivée dans le service, la malade a subi une électrocoagulation de la région qui a provoqué une nécrose de la lèvre et du maxillaire ; puis, secondairement, un curage sous-maxillaire suivi de curiethérapie.

A son entrée dans le service, l'état général est médiocre.

Localement on observe un gros bourgeon oedèmatié, nécrosé sur la partie externe gauche de la lèvre inférieure, ainsi qu'une nécrose du maxillaire inférieur avec perte de substance de la lèvre formant une brèche au niveau de la paroi.

Toute la région comprise entre la commissure labiale gauche et le bord du maxillaire inférieur gauche est le siège de fistules et de bourgeons oedèmatiés.

La palpation des aires ganglionnaires du cou ne décèle pas d'adénopathie .

Le traitement entrepris est le suivant :

(pansements locaux au tulle gras
(antibiothérapie

Chimiothérapie par : (natulan
(purinethol
(methotrexate
(chloraminophène

Le 20 octobre 1967 :

L'état de la malade est actuellement stationnaire et semble stabilisé.

-:-:-:-:-

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce chapitre qui doit être considéré comme un des plus importants, dans tous les problèmes de carcinologie, n'est malheureusement pas complet pour la totalité des malades dont nous présentons l'observation.

Sur nos 12 malades, 7 seulement d'entre elles possèdent un examen histologique précis.

Sur ces 7 examens, 5 représentent le résultat d'analyses pratiquées dans le service d'Anatomie Pathologique du Professeur JOBARD, le 6ème ayant été réalisé par le Docteur ARNAUD, et le 7ème par le Docteur GUIRAUD de Romorantin.

Il est cependant facile de comprendre pourquoi nous n'avons pas le résultat précis des examens pratiqués chez les 5 autres malades.

Les dernières malades, en effet, nous ont été adressées par des services étrangers, et quelques unes d'entre elles sont arrivées dans un état éloigné de toute ressource chirurgicale et pour lesquelles nous n'avons pas cru devoir pratiquer de nouvelles biopsies.

On peut se rendre compte en analysant la formule histo-pathologique de ces épithéliomas que nous avons observés dans le service, qu'il s'agit généralement de formules classiques habituellement observées chez l'homme.

En aucun cas nous n'avons constaté de variétés anormales ou aucun critère permettant d'établir une différence notable entre les divers éléments constituant la trame même de l'épithélioma, et les éléments similaires observés chez l'homme.

Signalons également que nous n'avons pas relevé chez nos malades de formes atypiques dans le genre de celles qui sont décrites par certains auteurs en particulier sous le nom d'épithélioma à allure pseudo-sarcomateuse.

Mais cela tient probablement au peu de cas que nous avons observés, par rapport au nombre considérable qui sont décrits dans les localisations épithéliales chez l'homme.

Il serait intéressant cependant lorsqu'on se trouve en présence d'épithélioma des voies aéro-digestives supérieures chez la femme, de porter son attention sur le comportement de la stroma-réaction par rapport à l'envahissement néoplasique.

Peut-être pourrait-on trouver dans certaines formules histo-pathologiques l'explication d'une évolution relativement plus favorable des épithéliomas de la femme, classiquement traités suivant les idées actuelles.

-:-

Voici comment se répartissent les examens histo-pathologiques, dont les cinq premiers ont été pratiqués dans le Service du Professeur P. JOBARD (Chef de Service du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du C.H.U. de Tours).

Observation n°2 -

L'examen montre des travées tumorales entourées d'un abondant stroma lymphoïde (grossissement moyen). Le fort grossissement mettait en évidence le détail de ces travées néoplasiques, sans différenciation épidermoïde notable (Professeur P. JOBARD).

-:-

Observation n°4 - Madame NEV....

- Epithélioma du plancher de la bouche -

Sur les 6 ganglions relevés sur la pièce ou prélevés séparément, un seul est envahi par un épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire typique dont les lobules sont largement nécrosés.

La glande sous-maxillaire est fortement remaniée par une fibrose qui dissocie ces lobules dont il ne reste que quelques groupes d'acini regressifs d'aspect canalaire, contenant des débris nécrotiques.

D'abondants infiltrats lympho-plasmocytaires sont disséminés dans cette fibrose. Ces altérations de la glande sous-maxillaire sont très vraisemblablement en rapport avec la curietherapie subie par cette malade.

Le canal de Warton est également complètement sténosé, transformé en un bloc fibreux contenant des débris nécrotiques entourés d'un granulome de résorption à cellules géantes (Docteur J. PELLETIER).

-:-

Observation n°5 - Madame KER....

- Epithélioma de l'amygdale -

Les prélèvements concernent des ganglions envahis par des métastases d'un épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire typique.

La prolifération est constituée de lobules malpighiens tumoraux dont les plus volumineux ont un centre lacunaire rempli de débris kératinisés (Docteur J. PELLETIER).

-:-

Observation n°6 - Madame TOR....

- Epithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire atypique (carcinome épidermoïde différencié non mature), du larynx -

Un des prélèvements montre la tumeur constituée de lobules infiltrants. Ceux-ci sont formés de cellules peu différenciées présentant par endroits une ébauche d'enroulement ou une kératinisation isolée. Les monstruosités sont rares, les mitoses fréquentes ; le stroma fibreux est abondant

L'autre fragment montre un aspect d'épithélioma in situ avec un bouleversement de la différenciation des couches cellulaires des atypies et des mitoses (Docteur J. PEILETIER).

-:-

Observation n°9 - Madame K....

- Epithélioma malpighien spinocellulaire -

(carcinome épidermoïde différencié, mature)

Le petit fragment examiné est totalement envahi par des travées irrégulières et anastomosées d'éléments tumoraux dont la différenciation aboutit à la constitution de globes cornés. Il y a de nombreuses anomalies cellulaires et mitoses. Le stroma est peu abondant et fibroblastique (Docteur J. FRANCOIS).

-:-

Observation n°1 - Madame DUD....

- Epithélium sein glandulaire atypique irradié -

Le grossissement moyen montre la jonction entre la tumeur et l'épithélium de revêtement, tandis qu'au fort grossissement on distingue une trainée tumorale, ébauche d'évolution épidermoïde. Mitose atypique.(Docteur ARNAUD).

-:-

Observation n°8 - Madame LAV....

- Epithélium du vagin -

(Carcinome épidermoïde différencié immature à forme papillomateuse avec début d'extension invasive en profondeur)
Docteur GUIBAUD de Romorantin.

-:-:-:-

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS CLINIQUES

CONSIDERATIONS CLINIQUES

On a pu voir dans le chapitre de l'historique qu'un très grand nombre d'auteurs s'étaient intéressés aux localisations aéro-digestives du cancer chez la femme.

Nous n'avons pas voulu refaire une étude exhaustive des observations retenues par ces auteurs.

Nous nous bornerons à présenter quelques réflexions sur nos observations personnelles.

Sur les 12 malades que nous avons observées, nous avons constaté :

- Cancer du plancher de la bouche ..... 1 -
- Cancer de la lèvre ..... 1 -
- Cancer de l'amygdale ..... 3 -
- Cancer de gencive ..... 1 -
- Cancer de la langue ..... 2 -
- Cancer de l'oesophage ..... 1 -
- Cancer du larynx ..... 3 -

Il résulte de cet examen qui ne porte que sur un nombre très restreint de malades, que les localisations du cancer épithélial peuvent se rencontrer chez la femme dans les diverses régions des voies aéro-digestives supérieures.

En ce qui concerne la fréquence relative, il semble que les cancers du larynx, de l'amygdale et de la langue se voient un peu plus fréquemment que pour les autres localisations.

En ce qui concerne l'âge, nous avons relevé les âges suivants :

- 50 ans ..... 1 cas -
- 52 ans ..... 1 cas -
- 60 ans ..... 1 cas -
- 62 ans ..... 2 cas -
- 63 ans ..... 1 cas -
- 64 ans ..... 3 cas -
- 65 ans ..... 1 cas -
- 77 ans ..... 1 cas -
- 90 ans ..... 1 cas -

Ce tableau nous montre que la plupart de nos malade étaient des femmes âgées, et dont l'âge s'échelonne entre 50 et 90 ans.

Une première remarque s'impose donc : nous retrouvons sensiblement les mêmes critères que pour les localisations épithéliales chez l'homme, la plus grande fréquence se situant entre 60 et 65 ans.

Cette notion est importante, car quelques auteurs, en particulier le Professeur G. PORTMANN de Bordeaux, qui a particulièrement étudié le cancer chez la femme, a rapporté un certain nombre de localisations chez la jeune fille entre 19 et 25 ans.

Le même auteur attribue un rôle très important dans l'étiopathogénie du cancer aux lésions irritatives chroniques, et cela en dehors même du tabac et de l'alcool, qui demeurent cependant les deux facteurs les plus souvent invoqués.

Dans la relation qu'il fait des cas du cancer du larynx chez la jeune fille, il s'agissait de malades ayant présenté soit des lésions de laryngite catarrhale chronique, soit des lésions de laryngite tuberculeuse.

Chez nos malades, la notion de tabagisme et d'alcoolisme a été quelquefois retrouvée, et parfois d'une manière assez nette, mais la plupart de nos malades étaient indemnes de cette intoxication.

Du point de vue de l'évolution clinique des diverses localisations épithéliales des voies aéro-digestives supérieures chez la femme, il nous a été assez difficile de mettre en valeur des caractères particuliers pouvant la différencier de l'évolution des tumeurs similaires chez l'homme.

Il en est de même pour ce qui est de la nature relativement bénigne, attribuée aux épithéliomas évoluant chez les personnes très âgées.

C'est ainsi que la malade faisant l'objet de l'observation n°9, et qui était âgée de 90 ans, présentait une tumeur relativement très localisée du bord libre de la langue, sans aucune adénopathie cliniquement décelable.

Nous avons pensé chez elle que la curiepuncture suffirait à guérir les lésions, en nous basant sur l'hypothèse de la relative bénignité d'une telle tumeur chez une femme de 90 ans.

La curiepuncture ayant été faite dans les condition satisfaisantes, nous n'avons pas pratiqué d'évidement systématique, et nous avons eu la désagréable surprise de revoir cette malade 6 mois après, avec une adénopathie néoplasique homolatérale fixée.

A l'opposé de cette observation, nous pourrions citer le cas d'une malade faisant l'objet de l'observation n°3

On a vu dans cette observation qu'il s'agissait d'une mono-cordite, et que cette malade avait parfaitement guérie par le traitement radiothérapique traditionnel, mais

là encore, cela ne prouve pas grand-chose, car il s'agissait d'un épithélioma bien localisé à la corde et sans adénopathie.

Le cas de cette malade appelle d'ailleurs quelques réflexions intéressantes, car deux ans après la guérison de son épithélioma, elle nous a adressé son frère qui était lui aussi porteur d'un épithélioma du larynx, épithélioma également cordal, et du même côté, sur lequel nous avons pratiqué une laryngectomie, et qui malheureusement a présenté une récidive quelques mois après l'exérèse chirurgicale.

Nous devons préciser que ces deux malades n'étaient pas frère et soeur jumeaux, mais nous avons été surpris par deux faits :

La lésion siégiait dans les deux cas sur la corde vocale droite, elle était limitée, et il n'y avait pas d'adénopathie.

Nous avons été impressionnés par la facilité de guérison obtenue chez la femme, grâce à la radiothérapie traditionnelle, en opposition avec la récidive très rapide observée chez l'homme après la laryngectomie.

-:-

Un autre point important qui doit être mis en évidence bien qu'il soit extrêmement classique, est la rareté des localisations cancéreuses aéro-digestives chez la femme par rapport aux mêmes localisations chez l'homme.

Il nous est difficile de tracer pour nos malades un graphique exact sur ce rapport, mais la différence de pourcentage est certainement très impressionnante, si nous prenons par exemple le cas particulier de l'épithélioma du larynx, et celui de la langue : nos services sont envahis

par la présence de sujets masculins, alors que depuis 10 ans nous n'avons observé que 3 épithéliomas du larynx chez la femme.

-:-:-:-.-

C H A P I T R E V

L E T R A I T E M E N T E T L E S R E S U L T A T S

[illegible]

En ce qui concerne la thérapeutique utilisée chez nos malades, rien ne la distingue en principe du traitement analogue pratiqué dans le but de guérir des diverses localisations épithéliales chez l'homme.

Nous devons cependant signaler qu'on se heurte peut-être plus souvent chez la femme à un refus d'une intervention mutilante, c'est ainsi que 3 de nos malades qui présentaient une localisation laryngée (observations n° 3-6-7) ayant refusé l'intervention, nous avons été réduits à appliquer chez elles une thérapeutique qui ne convenait pas exactement à leurs cas.

-:-

[illegible]

La même réflexion que pour la thérapeutique peut s'appliquer également d'une façon générale aux résultats obtenus.

Il est très difficile d'exprimer une opinion certaine, toutefois, on peut se demander si dans quelques cas particuliers, les résultats d'une intervention ne seraient pas un peu plus favorable chez la femme que chez l'homme, et si les survies observées ne seraient pas d'une durée plus longue.

On peut se poser la question et se demander si l'absence d'intoxication tabagique ou alcoolique, ainsi que l'observation plus rigoureuse de la part de la femme de certaines règles à observer, après le traitement, ne sont pas des facteurs pouvant agir dans le sens favorable.

Une des observations qui nous ont le plus impressionnée dans ce sens, concernent la malade n°3, qui présentait un épithélioma cordal et qui reste parfaitement guérie 11 ans après le traitement, alors que son propre frère ayant présenté la même localisation néoplasique de la même importance a été victime d'une récidive très rapide après une laryngectomie.

-:-

Nous nous garderons bien cependant de nous baser sur le résultat d'une seule malade. Ce cas nous a impressionné parce qu'il s'est diamétralement opposé à un cas analogue observé chez le frère même de la malade.

La discussion objective des résultats obtenus chez les onze malades restantes démontre malheureusement que ceux-ci n'ont pas été plus brillants que chez l'homme.

-:-:-:-

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1°) Les épithéliomas des voies aéro-digestives supérieures chez la femme, en raison de la fréquence beaucoup moins grande que chez l'homme, ont déjà fait l'objet de nombreuses études par un très grand nombre d'auteurs.

2°) En ce qui concerne l'étiopathogénie, l'avis des auteurs est assez différent. L'âge est un élément qui est pris en considération, mais quelques auteurs dont PORTMANN et MOULONGUET estiment, en se basant surtout sur le cancer du larynx, que celui-ci apparaît plus volontiers chez la femme jeune que chez la femme âgées. Tous les auteurs sont loin d'admettre ce point de vue.

Pour toutes les autres localisations, la plupart des auteurs admettent que les localisations apparaissent au maximum entre 50 et 60 ans.

C'est ce qui ressort également de l'examen de nos observations personnelles.

En ce qui concerne les autres facteurs étiologiques, le tabac et l'alcool si souvent invoqués pour l'homme se retrouvent beaucoup moins souvent chez la femme. Toutefois, il est assez impressionnant étant donné la rareté relative de ces épithéliomas chez la femme, de constater que dans un nombre de cas non négligeable, on se trouve bien en présence d'une intoxication tabagique et alcoolique.

D'autres facteurs interviennent certainement, tels que : les lésions de laryngite chronique, ou encore pour la cavité buccale, l'état de malpropreté ou de défectuosité de la denture.

3°) En ce qui concerne la pathogénie pure, on a pensé étant donné la rareté de ces localisations chez la femme, qu'il pouvait s'agir d'un facteur hormonal protégeant [illegible].

Aucun des travaux expérimentaux qui ont été faits dans ce sens, n'ont abouti à un résultat positif, bien que certaines études récentes aient montré certains dérèglements hormonaux chez la femme atteinte d'épithélioma du larynx ou de l'oesophage.

4°) En ce qui concerne l'anatomie pathologique, aucun critère précis n'a permis d'établir une différence entre la formule de ces épithéliomas chez la femme, et celle des épithéliomas homologues chez l'homme. Toutefois, il serait bon d'étudier en détail le comportement respectif de la stroma réaction et des boyaux épithéliaux.

5°) En analysant les 12 observations que nous avons retenues dans ce travail inaugural, nous nous sommes trouvés en accord avec les déductions observées par la plupart des différents auteurs.

Nous n'avons pas eu d'exemples, ni dans la dernière série de malades, ni pour les malades antérieurement soignées dans le service de clinique O.R.L., de cas de localisations épithéliales des voies aéro-digestives supérieures chez la femme jeune.

Ce fait nous semble important, car, en revanche nous avons pu observer des cas d'épithéliomas du larynx avec une certaine fréquence chez des hommes de 40 ans et même entre 30 et 40 ans.

Nous devons signaler la présence d'un épithélioma de la langue chez une femme de 90 ans. A ce sujet, nous étant trouvé devant une lésion épithéliale minime du bord libre de

la langue, et sans adénopathie, et nous basant sur ce fait que dans le très grand âge, l'épithélioma était réputé moins virulent (d'autant plus qu'il s'agissait d'une femme), nous avions pratiqué une curiepuncture sans évidement systématique.

Or, la malade a récidivé au bout de 6 mois, avec une volumineuse adénopathie fixée.

6°) En ce qui concerne le traitement, rien ne distingue en principe le traitement à apposer à une localisation épothéliale des voies aéro-digestives supérieures chez la femme, du traitement analogue devant être appliquer chez l'homme.

Signalons cependant, la difficulté plus grande que l'on a pour faire accepter une laryngectomie à la femme.

7°) Les résultats dans l'ensemble paraissent identiques, cependant, il semble que dans des cas très particuliers, la femme puisse bénéficier d'un préjugé favorable en vue d'un résultat meilleur et d'une survie un peu plus longue.

Cette constatation qui a été faite dans le service de la clinique O.R.L. de la Faculté de Médecine de Tours, à propos d'un seul cas, a été remarquée par d'autres auteurs, mais doit être étudiée, examinée et vérifiée avec la plus grande circonspection.

8°) En ce qui concerne les conclusions, il faut souligner l'importance clinique des localisations épithéliales des voies aéro-digestives supérieures chez la femme.

Malgré leur rareté relative, ce fait ne doit pas inciter le médecin à considérer de telles lésions d'apparence suspecte chez la femme, comme n'étant pas en principe des lésions épithéliales du fait de leur rareté reconnue.

Tout doit être mis en oeuvre au contraire pour y penser, pour poser un diagnostic précoce et pour instituer une thérapeutique qui doit être menée dans tous les cas avec la même rigueur que chez l'homme.

-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

ABOULKER H.

La rareté du cancer du larynx chez la femme indigène.
Paris Médical, 1942, 42, 323-324.

ALAJMO E. et BOCCUZI V.

La " Sex chromatin " dans le cancer du larynx chez la femme.
Boll. delle malatic dell'orecchio della colla, del naso, 1959, 79 (3).
Revue l'O.R., mai-juin 1960, 456.

ALBEAU-FERNET

Les hormones dans la thérapeutique des cancers.
Le Journal des Praticiens, 10 juillet 1947.

ALBEAU-FERNET

Les oestrogènes.
Le Journal des Praticiens, 30 janvier 1945.

AKLBORN H.E.

Anémie achlorhydrique simple : syndrome de Plummer-Vinson, cancer de la bouche, du pharynx, de l'oesophage chez la femme, observés au Centre Radiologique de Stockholm.
Brit. méd. journ., 15 août 1936, 331-335.

ALERSEEVA S.I.

L'efficacia della radiotherapia per il cancro della laringe nelle donne.
Vestn. O.R.L., 5, 68-71 (1961).

ALCIN

Epithélioma spinocellulaire du larynx chez une jeune malade de 22 ans.
Ann. d'otolaryng. Paris, oct. 1937, 10, 952.

AMMAR-KHODJA A.

Contribution à l'étude des cancers de l'oesophage chez la femme.
Thèse méd. Toulouse 1964, n°52.

ARDOUIN P.

Etude statistique de 5048 cas de tumeurs malignes de la tête et du cou.
Bull. ass. fr. pour l'étude du cancer, 1953, 40, (1), 88-116.

AUBRY M.

Tumeur laryngée chez une femme.
Ann. d'otolaryng. 1948, 528-538.

BACLESSE F.

La roentgenthérapie des cancers laryngés chez la femme.
Ann. d'otolaryng. 1955, 72, (11-12), 882-884.

BARTUAL R.

Aceroa del cancre laringeo en la mujer.
Rev. espan. oto. neuro. oftal. Y. Neurocir.,
7, 1-6, janvier-février 1948.

BEAUSOLEIL H.R.

Sur un cas d'hépithélioma du larynx chez une femme.
Journ. de méd. de Bordeaux,1922, LIV, p. 61.

BIGGER et Coll.

Cancer secondaire à une brûlure de l'oesophage par de la lessive caustique.
Surgery nov. 1950, 28, (5), 887-889.

BOCKMULH F.

Les femmes sont-elles fréquemment atteintes de cancer du larynx que les hommes dans leur jeunesse ?
U.M.O. avril 1966, 14, (4), 99-100.

BONNEFOY J., FONTVIELLE J. et GAILLARD J.

A propos d'une série de 17 cancers endolaryngés chez la femme.
Com. au 58ème congrès français d'O.R.L.,
Paris 10-13 octobre 1960.

BOUREAU Ph.

Contribution à l'étude des épithéliomas primitifs de la sous-cloison.
Thèse Paris 1964, n°222 (49 p.).

BOUYER J. et MICHEL.

Neuf cas de cancer du larynx chez la femme.
Journ. fr. d'O.R.L., déc. 1964, 13, (8), 1045-1050.

BRETARD M. et PONNET P.

Un cas de cancer du larynx chez une fillette de 14 ans.
Arch. intern. de laryng., 34, 1014-1016, sept-oct. 1928.

CADE ET MORENAS

Mégaoesophage et cancer.
Archives des maladies de l'appareil digestif n°1, 1922.

CALVET J.

Statistiques portant sur l'étude de 248 cas de cancers du larynx, traités au centre anticancéreux de Toulouse de 1934 en 1940.
Titres et travaux scientifiques Toulouse 1942.

CALVET J., LIRAGUE Cl., COLL J. et GIRARD M.

Association de tuberculose et de cancer de l'oesophage.
Ann. d'Otolaryng. mars 1959, 76, (3), 249-252.

CALVET J., MARQUES, PIRAGUE Cl., PLANEL et AZAIS.

Cytodiagnostic du cancer de l'oesophage.
Bull. ann. fr. pour étude du cancer 1953, 40, 39-44.

CAPELLA G.

Cancer du larynx chez la femme.
Arch. O.R.L. Hispano americano 1952, 3, (6), 397-403.

CARTER, HOPE et THOMSON.

Female aged 33, four morths after a laryngofissure for intrinsec of the larynx.
Proceeding royal society medical London, 1919-1920, XIII, sect. laryngology 38.

CAVAZZANI F.

Sui tumori maligni delle vie respiratoire e digestive superiori nel sesso feminile.
Arch. Ital. Mal., 1942, 52, (5), 225-250.

CELESTINO D. et DE ROSA G.

Su alcune particolarita nosografiche del cancro laringeo della donna. Boll. mal. O.G.N., 81, (15), 459-474, 1963.

CELESTINO D. et [illegible] L.

Carcinome du larynx chez une jeune fille de 16 ans.
Valsalva avril 1965, 41, (2), 125-136.

CELLARD M. (Mle).

L'épithélioma de l'endolarynx chez la femme (A propos de 23 observations).
Thèse Lyon 25 mai 1951, n°92, (64 p.).

CHENE P. et SCHLUMBERGER J.R.

Le cancer de l'oesophage chez la femme.
Gaz. méd. de fr., 1954, 2, 1221-1226.

CHENE P.

Remarques sur le cancer de l'oesophage.
Gaz. méd. de fr., 69, 10 nov. 1962, 3071-3075.

CHIH-KUANG H., CHEN-CH'UAN L. et HUA-CH'ING W.

Clinical analysis of 1000 cases of nasopharyngeal carcinoma with particular reference to early diagnosis and clinical types of late cases.
Chinese med. J., 1966, 84, (12), 767-780.

DAVID DE SANSON.

Le cancer du larynx chez la femme.
Rev. de laryng., 56, 1935, p. 964.

DUBOIS P.

Contribution à l'étude radiologique des métastases oesophagiennes chez la femme.
Thèse Paris 1961.

DELAFONTAINE P., VIGNIE R., RENSONNET P., PRADEL E. et VERGOZ D.

Un nouveau cas de cancer greffé sur un mégaoesophage.
Arch. mal. app. digest., 1954, 43, 97-104.

DELORE P., CHAPUY A. et MEGARD M.

A propos de 2 observations de cancer de l'oesophage chez la femme.
Arch. mal. app. digest., 1956, 45, 545-548.

DENOIX P.F.

Fréquence comparée des différents cancers dans les 2 sexes.
Gaz. méd. de fr., 1er mai 1953, 601-603.

DEROUT Y.

Etude des dysplasies de la muqueuse laryngée et de leurs rapports avec les cancers.
Thèse méd., Paris 1965 n°80.

DUBARRY J.J., TOURNERIE J. et ROUSSEAU J.

Sur un cas d'hépithélioma de l'oesophage greffé sur un rétrécissement cicatriciel.
Arch. mal. app. digest., 1963, 52, (4), 391-395.

DUBOIS Ch., MEGEVAUD R. et RUDLER J.C.

A propos de 136 cas de cancers de l'oesophage.
Méd. et Hygiène, 1963, 601, 605-608.

DUCUING

Les tumeurs malignes des voies aéro-digestives supérieures.
Masson éditeurs Paris 1949.

DUFOUR A. et FELLETI V.

Considerazioni cliniche, istopatologiche ed endocrino-immorali sul carcinoma laringeo ed ipoferingeo nella donna (19 casi di carcinoma nel sesso feminile, su una casistica complessiva di 512 osservazioni).
Ann. laring. (Torino), 1965, 64, (4), 401-417.

DUNDOS- GRANT (Sir J.).

Case of extensive intrinsec carcinoma of the larynx in a young female patient treated by complete laryngectomy.
Proceeding royal soc. med. London, 1923-1924, XVII, sect. laryng. 5-7.

ENNUYER A. et BATAINI G.

Résultats comparés de la roentgenthérapie à 200 KV et de la radiocobalthérapie dans le traitement des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures.
Ann. otolaryng. 83, 1966, (9), 633-638.

FERRERI G.

Le cancer du larynx chez la femme.
Arch. intern. de laryngologie, Paris 1925, 31, 897-921.

[illegible] P.

Conclusions and therapeutic indications in treating cancer by oestrogenes.
Semaine des hôpitaux, 22, 647-[illegible], 21 avril 1946.

FOURRIER X., LANVIN G. et MOREL M.F.

A propos d'un [illegible] de cancer de l'amygdale chez la femme.
Revue de l'O.R., mars-avril 1965, 86, 273-275.

FRANCHI B.

Considérations sur les tumeurs du larynx chez la femme.
Radiobiol. fis medica, 1959, 14, 215-225.

GAILLARD J., BONNEFOY J. et CHARACHON R.

Réflexions sur le cancer de l'oesophage chez la femme.
J. fr. d'O.R.L.,1959, 8, 1061-1069.

GAINES T.R.

Unusual case report succesifull termination of pregnancy in woman with carcinoma of the larynx. J. south carolina M.A., 28, 209-211, (August 1932).

GAREL J.

Cancer du larynx chez une jeune fille de 18 ans. Ann. mal. otolaryng., Paris 1903, XXIX, II, 377-382.

GASTON

Deux cas de cancer laryngé chez la femme. Soc. de laryng. des hôpitaux de Paris, 20 avril 1942. Ann. d'otolaryng. n°7, 8, 9, 1943, 112.

GIEBEL W.

Uber die oetiologie des oesophages karginoms. Deutsch Gesunder 1961, 16, 1085-1090.

GIGNOUX M. et CAJGFINGER

Les troubles laryngés d'origine hormonale. La revue lyonnaise de médecine 1966, XV, (13).

GIGNOUX M., et CARRE

Dégénérescence maligne d'une papillomatose laryngée. J. fr. d'O.R.L., mai-juin 1954, n°5, 485.

GIGNOUX M., REBATTU J.P., PAPILLO J. et MONTBARBON J.F.

Le cancer de l'amygdale chez la femme. J. fr. O.R.L., décembre 1956, 5, (8), 6 1-686.

GIRARD M. et LEVRAT R.

Le cancer de l'oesophage chez la femme.
Considérations étiologiques et cliniques.
A propos de 14 observations.
Arch. mal. app. digest., 54, 669, sept. 1965.

GROS C.M., KEILING R., et WITZ H.

Cancer de l'hypopharynx associé à un syndrome de Plummer-Vison.
J. radiol. electrol., 1954, 35, (1-2), 117-118.

GUERRIER Y, et DEJEAN Y.

Le cancer du larynx et du pharyngolarynx chez la femme.
Considérations thérapeutiques à propos de 22 cas.
Revue laryng., mai-juin 1965, 86, (5-6), 327-331.

GUERRIER Y. et DEJEAN Y.

A propos de 11 observations de cancer du larynx chez la femme.
J. fr. O.R.L., novembre 1963, 12, (7), 939-950.

GUILHOU

Contribution à l'étude des tumeurs malignes du larynx chez la femme.
Thèse méd. Alger (1935).

HETROY M.

Essais de traitements de cancers du larynx et de l'oesophage par les oestrogènes de système.
Concours médical 13 novembre 1948.

HUANG KUO-CHUN, WU YING-K'AI, CHANG WAI.

Le traitement chirurgical des cancers de l'oesophage et du cardia.
Chinese méd. Journal 1963, 82, (4), 197-201.

HUIZINGA E. et KRUIZINGA R.J.

Le cancer de l'oesophage et le prétendu syndrome de Plummer-Vison.
Ann. O.R.L., mars 1959, 76 (3) 210-214.

JACQUES

Cancer du larynx chez la femme après irradiation thyroïdienne prolongée.
Soc. de méd. de Nancy, 22 mai 1935.
In rev.méd. de l'Est n°15, août 1935.

JACOTTET, CRUCHAUD S.

Mégaoesophages et cancers secondaires.
Revue méd. de la Suisse Normande 1956, 66, (12), 1153-1161.

JONES A.C.

Case of cancer of larynx in girl 15 years aged.
Arch. otolaryng. 35, 426-430, march 1962.

KAZLAEV M.D.

Cancro della laringeo in una ragazza di quindici anni.
Vestn. O.R.L., 20, 125, 1953.

LAPAYLE J.

Cancers de la langue chez la femme.
Revue de l'O.R., mai-juin 1965, 314-315.

LACASSAGNE A.

Résultats expérimentaux du traitement du cancer par les hormones.
Congrès français de médecine de Genève, sept. 1947.

LAZOVIC V.

Carcinome de la langue avec métastase dans une glande tuberculeuse du cou.
Srpski arkhiv Belgrade, 5 mai 1957, 677-682.

LEGER L., BERTRAND et CAYE.

La dysphagie sidéropénique, maladie de Plummer-Vison, état précancéreux.
Arch. mal. app. digest., 1951, 40, 1329-1333.

LEGROS M.

Influence de l'alcool sur les cancers du carrefour aéro-digestif et du larynx.
Thèse méd. Paris 1962, n°1282.

LEHNHARDT E.

Cancro della laringe nella donna.
Z. laring. Rhinol. Otol. 34, (11), 732-737, 1955.

LE ROUX B.T.

An analysis of 700 cases of carcinoma of the hypopharynx, the oesophagus and the proximal stomach.
Thorax 1961, 16, 226-255.

LE ROUX et ROUGET J.

Epithélioma phlegmoneux d'un arythénoïde chez la femme.
Soc. de laryng. des hôp. de Paris, 15 nov. 1943.
In. ann. d'otolaryng., 7, juillet-août 1944-1945, 121-122.

LEVRAT R.

Données cliniques et étiologiques du cancer de l'oesophage chez la femme.
Thèse Lyon 1964, n°136.

L'HERMINE Cl. et GERARD A.

Le cancer de l'oesophage chez la femme.
Soc. de Gastro-Entérol. de la région du Nord, 1er déc. 1965.
In Lille méd., 11, (5), 549-552, mai 1966.

MACBETH R.G.

Le cancer de l'hypopharynx chez la femme.
J. Brit. Laryng. otol., mai 1958, 72, (5), 406-406.

MARKOVITS P. et DEBAUD B.

Le cancer métastatique de l'oesophage.
Gaz. méd. de Fr., 69, 1er février 1962.

MARTIN H.

Cancer of the larynx reprinted from Nelson's loose leaf surgery New York, Thomas Nelson and sons, 1947, vol. 8, p. 433.

MOULONGUET M.

Laryngectomie totale pour cancer du larynx chez une jeune fille de 22 ans. Guérison depuis 3 ans.
Soc. de laryng. des hôp. de Paris, 15 mars 1937.
In ann. d'otolaryng., 1937, 6, 454.

MOUNIER KHUN P., CHARACHON et PARTHIOT

Cancer du larynx chez une jeune fille de 22 ans.
Soc. d'otolaryng. de Lyon, 13 février 1939.
In Lyon méd., 16 avril 1939, 16, p. 454.

MOUNIER-KHUN P., GAILLARD J. et HAGUENAUER.

A propos de quelques observations de cancers O.R.L. et grossesse.
J. Fr. O.R.L., XII, (6), 1963, 761-766.

MAYOUX R.

Cancer du larynx chez une jeune fille de 28 ans.
Soc. O.R.L. de Lyon, février 1939.
In Lyon méd. 1939.

MAYOUX R. et MARTIN H.

Epithélioma développé sur le mégaoesophage.
Ann. d'O.R.L., avril-mai-juin 1944, n°4, 5, 6, p. 86.

NEGUS V.E.

Intrinsec cancer of the larynx. Revien of a serie of cases.
Proc. roy. soc. méd., 40, 515-524, july 1947.

OMBREDANNE et SIARDET M.J.

A propos d'un cas de cancer pharyngo-laryngé chez la femme.
Ann. otol. laryng., 1954, 71, (7), 618-619.

ORTON H.B.

Carcinoma of the larynx. Clinical report of a case age 13 1/2 years.
Laryng. 57, 299-303, April 1947.

PERI M. et PERI G.

Cancer de la langue mobile chez une femme, guérison depuis 10 ans.
Soc. de stomatol. et de chir. maxillo-faciale de France, 17 février 1964.

PIAGET J.

Cancers du cavum.
J. Fr. O.R.L., XII, (5), 1963, 701-708.

PICARD et Coll.

Infiltration néoplasique de la presque totalité de l'oesophage, sans signes dysphagiques.
Arch. mal. app. digest., janvier 1952, 41, (1), 98-100.

PIZZICHETTA V.

Le comportement des types histologiques dans les néoplasies malignes du larynx dans les 2 sexes.
Valsalva, avril 1963, 39, (2), 93-101.

PONTHUS P. et AWAD J.

Papillomatose laryngée chez une fillette de 2 ans. Trachéotomie et radiothérapie.
Dégénérescence épithéliomateuse à l'âge de 16 ans.
Ann. otolaryng., mars-avril 1948, 65, (3-4), 143-148.

PONTHUS P. et BOUSTANY F.

Sur le cancer de l'endolarynx chez la femme au levant.
Revue méd. Moyen-Orient, janvier-mars 1952, n°1, 87-90.

PORTMANN V.M. et PUTLIT R.

L'épithélioma du larynx chez les femmes.
Revue de laryng. 1933, 54-61.

RAUCH S.

Pathogenetische sonderheiten der weiblichen larynx carcinoms.
Arch. ohren-nasen-kehlkopfh 1956, 170, (2), 99-121.

REBATTU J., SIGNOUX J., GAILLARD J. et GILLARD M.

L'hépithélioma de l'endolarynx chez la femme.
J. méd. de Lyon, 20 sept. 1951, 32, n°761, 825-838

ROBIAUD P.

L'action des oestrogènes de synthèse sur le cancer du larynx et de l'oesophage.
Thèse Lille.

SAULIER E. et LEQUIN L.

A propos de 3 observations de cancer développé sur mégaoesophage idiopathique.
Arch. mal. app. digest., sept. 1964, 53, 1055.

SCHLUMBERGER J.R.

Le cancer de l'oesophage chez la femme.
Problèmes d'étiologie et de diagnostic.
Thèse méd. Paris 1954.

Del SEL J.A. et AGRA.

Cancer laryngeo en la mujer.
Revue assoc. méd. Arg., mai-juin 1937, 50, 671-673.

SIEGLER J.

Cancer du larynx chez une femme présentant une membrane laryngée congénitale.
J. laryng. otol. sept. 1954, 68, (9), 643-644.

SPITALIER J.M., COLONNA d'ISTRIA J., et COLONNA D'ISTRIA P.P.

A propos des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile chez la femme.
Bull. assoc. fr. cancer, 1964, 51, (2), 225-234.

STEPHANOVIC B., DJORDJEVIC M. (Belgrade).

Cancer du larynx chez la femme.
7ème congrès intern. d'O.R.L., Paris 23-28 juillet 1961.

STORER J. et GOODSITT E.

Anaplastic carcinoma of the larynx occuring in a young woman.
Arch. of otolaryng., [illegible], 70, (4), 466-470.

SUAREZ C., CANO D., PISON E., ROMAN B. et HERNANDEZ M.

Un cas de cancer supra-glottique chez une femme.
Acta O.R.L. Ibero americano, 1960, n°1.
Revue l'O.R., mai-juin 1961, p. 442.

SYLWANOWICZ L. et MAJCHERSKA B.

Fréquence du cancer du larynx.
Ann. d'otolaryng., juillet-août 1960, 610-618.

TANSURAT P.

Cancer of the oral cavity and oesophagus in thaïs and chinese.
Acta in int. cancer 1961, 17, 877-880.

TERRACOL J. et ARDOUIN P.

Morphologie et adaptation fonctionnelle du larynx.
J. fr. O.R.L., oct. 1963, suppl. n°4.

TERRACOL J. et AZEMAR.

Le cancer et les glandes endocrines.
Soc. fr. de phoniatrie, 18 mai 1935.
In revue de laryng., 56, 1935.

TERRACOL J., CAIVET J., GRANEL F., ARDOUIN P et FABRE L.

L'anatomie fonctionnelle du larynx.
Biologie médicale, mars-avril 1965, LIV, (2), 180-255.

TKEMALADSE C.G.

Cancer du larynx chez une jeune fille de 15 ans.
Westnik O.R.L., (Russe), 1958, n°2, 125.

TURNER L.

Carcinome post-cricoïdien de la partie supérieure de l'oesophage.
Soc. roy. med. de Londres, juin 1920.

VAGO A.

Forma anatomocliniche, incidenza, trattamento e risultati a distanza del cancro laringeo ed ipofaringeo della donna.
Arch. Ital. Otol. 956, 67, (1), 71-89.

VAN-HERSON C.J.A.

Un cas de cancer du larynx à l'âge de 13 ans chez une fille..
Ann. d'otolaryng., janvier 1938, 21-23.

VENABLES C.W.

Carcinoma of the tongue in a 17 year old girl.
Proc. Revue soc. med. G.B., 59, (9), 858-859, 1966.

VORONOVA L.E.

(En russe). Un cas de cancer du larynx chez une fille de 15 ans.
Vopr. onhol. S.S.S.R., 1965, 11, (7), 107-108.

WALSH T.E. et BEAMER P.R.

Epidermoïd carcinoma of the larynx occuring in two children with papilloma of the larynx.
Laryng. nov. 1950, 60, 1110-1124.

WEINSTEIN S.

Cancer of the larynx report of a case in a negro woman 19 years of âge.
A.M.A., arch. otolaryng. oct. 1955, 62, 380-383.

WEITI H. et ROTH F.

Diverticule cancérisé de l'oesophage cervical.
Mém. de l'acad. de chir., 1956, 82, 308-309.

WILKINS S.A. et WILLIAM R.

Cancer des gencives.
Surgery, gynecology and obstetrics, août 1957, 105, (2), 145-152.

WIENER J.

Epithelioma du larynx et hypernéphrome chez une jeune fille de 19 ans.
Soc. belge d'O.R.L., 11 Nov. 1934.
In ann. d'otolaryng., 4 avril 1935.

WINDER E.L. et BROSS I.J.

A study of etiological factors in cancer of the oesophagus.
Cancer 1961, 14, 389-413.

ZUBIZANETA M.

El cancer laringeo en la mujer.
Revue Soc. Argentine d'O.R.L., Buenos-Aires 1925, 1, p. 1120.

-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse,

Professeur P. ARDOUIN

VU, le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de TOURS

Professeur G. DESBUQUOIS

VU, et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie,

G. ANTOINE